

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

**INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DEL PRODUCTO  
ACICLOVIR 200mg TABLETAS**

FORMA FARMACEUTICA: Tabletas  
VIA DE ADMINISTRACION: Oral  
ACCION FARMACOLOGICA:

El Aciclovir es convertido en monofosfato de aciclovir (un nucleótido) por la timidin quinasa de los virus herpes simple (VHS) y varicela-zoster (VZV). El monofosfato de aciclovir es convertido en difosfato por la guanilato quinasa y a trifosfato por varias enzimas celulares. El trifosfato de aciclovir interfiere con el ADN polimerasa activo del VHS y VZV e inhibe la replicación viral de ADN.

Absorción: Se absorbe pobremente desde el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad es de 10 - 20%

Distribución: Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales.  
Unión a proteínas: Es de 9 a 33%.

Biotransformación: Se metaboliza en el hígado  
Vida media: 2.5 -3.3 horas

Tiempo de concentración máxima en suero: 1.7 horas.

Concentración máxima en suero: Adultos: 200 mg cada 4 horas - 0.83 mcg/mL (3.68 micromoles/L); 400 mg cada 4 horas - 1.2 mcg/mL (5.3 micromoles/L); 800 mg cada 4 horas - 1.6 mcg/mL (6.9 mcg/L)

Eliminación: Se elimina por vía renal aprox. 14% de la dosis no alterada en orina.

**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS**

Mecanismo de acción:

El Aciclovir es un nucleósido sintético análogo de las purinas, con actividad inhibitoria in vivo e in vitro contra los virus humanos del herpes simple, incluyendo el herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, el virus de la varicela zoster (VZV), el virus Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). En cultivos celulares, Aciclovir tiene gran actividad antiviral en contra del VHS-1 seguido (en orden decreciente de potencia) del VHS-2, VZB, VEB y CMV.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

La actividad inhibitoria del Aciclovir para el VHS-1, VHS-2, VZV, VEB y CMV, es altamente selectiva. La enzima timidinacuinas (TK) de las células normales no infectadas, no utilizan el Aciclovir efectivamente como sustrato, por lo cual la toxicidad en las células huéspedes de los mamíferos es baja; sin embargo, la TK codificada por el VHS, VZV, y VEB, convierten el Aciclovir en Aciclovir monofosfato, un análogo nucleácido, el cual es posteriormente convertido a difosfato y finalmente, al trifosfato por las enzimas celulares. El trifosfato de Aciclovir interfiere con la polimerasa del ADN viral e inhibe la replicación del A.D.N. viral, con la resultante terminación de la cadena, siguiendo su incorporación en el A.D.N. viral.

La administración repetida o prolongada de Aciclovir en Individuos severamente inmunocomprometidos, puede resultar en la selección de especie de cepas virales con sensibilidad reducida, las cuales pueden no responder al tratamiento continuo con Aciclovir. La mayoría de las cepas aisladas con sensibilidad reducida son relativamente deficientes en la TK viral; sin embargo, se han observado cepas con alteración del A.D.N. polimerasa. La exposición in vitro al Aciclovir de las cepas de VHS puede originar cepas menos sensibles. La relación entre la sensibilidad in vitro de las cepas de VHS y la respuesta clínica al tratamiento con Aciclovir, no está clara.

**Farmacocinética:** El Aciclovir únicamente es absorbido parcialmente en el intestino; el promedio de las máximas concentraciones plasmáticas en estado estable (C<sub>ssm</sub> x), con dosis de 200 mg administrados cada cuatro horas, fue de 3.1 mMol (0,7 mg/mL) y el de los niveles plasmáticos (C<sub>ssm</sub>ón) fue de 1.8 mMol (0.4 mg/mL).

Los niveles correspondientes C<sub>ssm</sub> x de dosis de 400 mg y 800 mg administrados cada cuatro horas, fue de 5.3 mMol (1.2 mg/mL) y de 8 mMol (1.8 mg/mL) respectivamente y los equivalentes a C<sub>ssm</sub>ón fueron de 2.7 mMol (0.6 mg/mL) y de 4 mMol (0.9 mg/mL).

En los adultos, la vida media plasmática de Aciclovir después de su administración intravenosa es de cerca de 2.9 horas aproximadamente. La mayor parte de Aciclovir es excretada sin cambios por el riñón. La depuración renal es sustancialmente superior que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular, en adición a la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco. El 9-carboximetoximetilguanina, es el único metabolito transportador de Aciclovir y comprende aproximadamente el 10-15% de la dosis administrada que se recupera en la orina.

Cuando el Aciclovir se administra una hora después de la administración de 1 g de Probenecid, la vida media y el real bajo la curva se prolonga en 18% y 40%, respectivamente.

Genfar S.A.  
HT.817.891.844-1

DIRECCIÓN GENERAL  
Calle 20A No. 44-70 (Bogotá, D.C. - Colombia)  
PBX: (57)(1) 368 0077 - 368 0472 Fax: 368 3193 - 368 3250 - 268 4552  
A.A. 30406

COMPLEJO FARMACEUTICO MULTI LATINO  
Km. 43 vía Panamericana Cali - Popayán, Parque Industrial Caucaesa, Villa Rica  
(Cauca - Colombia) PBX. (57)(2) 390 5400 A.A. 30405

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

En los adultos, los niveles medios de C<sub>ssm</sub> x, después de la infusión de 2.5 mg/kg y 10 mg/kg durante una hora, fue de 22.7 mMol (5.1 mg/mL), 43.6 mMol (9.8 mg/mL) y 92 mMol (20.7 mg/mL), respectivamente. Los niveles correspondientes de C<sub>ssm</sub>0, siete horas después, fue de 2.2 mMol (0.5 mg/mL), 3.1 mMol (0.7 mg/mL) y 10.2 mMol (2.3 mg/mL), respectivamente. En niños mayores de un año de edad, los niveles medios de C<sub>ssm</sub>0 x y C<sub>ssm</sub>0 se observaron al sustituir una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> sustituida por 10 mg/kg.

En neonatos y lactantes menores (0-3 meses de edad) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por infusión indirecta continua en un periodo de una hora a intervalos y la C<sub>ssm</sub>0 en 10.1 mMol (2.3 mg/mL).

La vida media plasmática en estos pacientes fue de 3.8 horas. En pacientes de edad avanzada, la depuración corporal total disminuye conforme aumenta la edad paralelamente con la disminución de la depuración de creatinina, aunque existe un cambio muy pequeño en la vida media plasmática.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media plasmática promedio es de 19.5 horas. Durante hemodiálisis la vida media promedio del Aciclovir es de 5.7 horas. Los niveles plasmáticos de Aciclovir bajan aproximadamente un 60% durante la diálisis.

Los niveles en el líquido cefalorraquídeo corresponden aproximadamente al 50% de los niveles plasmáticos. La unión de proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%) y las interacciones medicamentosas por desplazamiento del sitio de unión, no son predecibles.

#### 19.1 INDICACIONES:

Aciclovir Tabletas GENFAR, está indicado en el tratamiento y profilaxis del herpes simple y herpes zoster. Tratamiento del herpes genital, herpes zoster oftálmica, encefalitis por herpes simple y varicela.

#### 19.2 POSOLOGIA

##### DOSIS EN ADULTOS Y ADOLESCENTES:

- Terapia inicial del herpes genital: 200 mg cada cuatro horas mientras se está despierto, cinco veces al día, por diez días.
- Terapia Intermitente del herpes genital recurrente (< 6 episodios/año): 200 mg cada cuatro horas mientras se está despierto, cinco veces al día, por cinco días.
- Terapia supresiva del herpes genital recurrente crónico (≥ 6 episodios/año): 400 mg dos veces al día ó 200 mg tres a cinco veces al día, hasta 12 meses.
- Tratamiento del herpes simple mucocutáneo: 200 - 400 mg cinco veces al día, por siete a diez días, en pacientes inmunocomprometidos.
- Profilaxis del herpes simple mucocutáneo: 400 mg cada doce o veinticuatro horas.

Genfar S.A.  
TEL 812.001.644-1

DIRECCIÓN GENERAL  
Calle 20A No. 44-70 (Bogotá, D.C. - Colombia)  
PBX: (57)(1) 348 0077 - 348 0472 Fax: 348 3193 - 348 3850 - 248 4552  
A.A. 30-406

COMPLEJO FARMACEUTICO MULTI LATINO  
Km. 43 vía Panamericana Cali - Popayán, Parque Industrial Caucaesada, Villa Rica  
(Cauca - Colombia) PBX: (57)(2) 390 5400 A.A. 30405

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

- Herpes zoster: 800 mg cada cuatro horas mientras se está despierto, cinco veces al día, por siete a diez días.
- Varicela: 800 mg por dosis, cuatro veces al día durante cinco días. El tratamiento debe iniciarse al primer signo o síntoma de varicela.

NOTA: Adultos con deterioro renal agudo o crónico pueden requerir una reducción de la dosis como sigue:

Régimen Normal de Dosis	Aclaramiento de Creatinina		Régimen ajustado de Dosis
	(mL/min)	(mL/seg)	
200 mg cada 4 horas 5 veces diarias mientras esté despierto	>10	0,17	200mg cada 4 horas 5 veces diarias mientras esté despierto
	0 - 10	0 - 0,17	200 mg cada 12 horas
400 mg cada 12 horas	>10	0,17	400 mg cada 12 horas
	0 - 10	0 - 0,17	200 mg cada 12 horas
800 mg cada 4 horas 5 veces diariamente mientras este despierto	>25	0,42	800 mg cada 4 horas, 5 veces diariamente mientras este despierto
	10 - 25	0,17 - 0,42	800 mg cada 8 horas
	0 - 10	0 - 17	800 mg cada 12 horas

Pacientes hemodializados: Una dosis debe ser administrada después de cada sesión de diálisis.

**DOSIS PEDIATRICA USUAL:**

**VARICELA:**

Niños hasta 2 años de edad: La seguridad y eficacia no han sido establecidas. Sin embargo, no existe toxicidad inusual o problemas específicos pediátricos, en estudios realizados en niños a quienes se les ha administrado 3000 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal ó 80 mg/Kg de peso corporal por día.

Niños de 2 a 12 años de edad, hasta 40 Kg de peso corporal: 20 mg/Kg de peso corporal, hasta 800 mg por dosis, 4 veces al día durante 5 días. El tratamiento debe ser iniciado al primer signo o síntoma de varicela.

Niños de 2 a 12 años de edad, de peso corporal mayor a 40 Kg: Ver dosis usual adultos y adolescentes.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al Aciclovir, deshidratación, deterioro de la función renal, hipersensibilidad al aciclovir o valaciclovir, alteraciones neurológicas, reacciones neurológicas a medicamentos citotóxicos.

**PRECAUCIONES:**

□ Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados.- Los pacientes alérgicos al valaciclovir también pueden ser alérgicos al Aciclovir.

□ Tumorigénesis.- Pruebas realizadas in vivo en ratas y ratones a los que se administró dosis de 450 mg/Kg de peso corporal por sonda no incrementaron la incidencia de tumores ni disminuyó el período de latencia de su formación. Sin embargo, uno de dos ensayos de transformación celular in vitro mostró células transformadas morfológicamente, que formaron tumores cuando fueron inoculados a ratones destetados inmunosuprimidos y singénicos.

□ Mutagénesis.- El aciclovir ha demostrado ser mutagénico en algunos estudios en sistemas citogénicos in vitro. Sin embargo no ha mostrado ser mutagénico en otro estudio en sistemas citogénicos in vitro (realizado con células ováricas de tres hamsters chinos y dos células linfoma de cuatro ratones) ni en cuatro estudios microbiológicos. Aciclovir fue clastogénico en células de hamsters chinos con 380 a 760 veces la concentración plasmática humana. No se reportó mutagénesis en un estudio letal dominante en ratones (36 a 73 veces la concentración plasmática humana)

□ Embarazo / Reproducción.-

Fertilidad: En humanos no se ha reportado deterioro de la espermatogénesis, motilidad de esperma o morfología. Sin embargo, dosis altas de aciclovir parenteral han causado atrofia testicular en ratas y perros.

Embarazo.- El aciclovir cruza la placenta. El aciclovir ha sido empleado en todas las etapas del embarazo, y no se han reportado efectos adversos fetales. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos.

Aciclovir no fue teratogénico en ratones a los que se les administró dosis orales de 450mg/Kg por día (resultando en concentraciones sanguíneas de 9 a 18 veces la concentración plasmática humana), en conejos a los que se les administró dosis vía subcutánea e intravenosa de 50 mg/Kg al día (resultando en concentraciones sanguíneas de 16 a 106 veces la concentración plasmática humana), ni en ratas a las que se les dio dosis subcutáneas de 50 mg/Kg al día (resultando en concentraciones sanguíneas de 11 a 22 veces la concentración plasmática humana).

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

Categoría de Embarazo FDA: B.

□ **Lactancia.**- El aciclovir se excreta en leche materna a concentraciones de 0.6 a 4.1 veces la concentración plasmática. Estas concentraciones expondrían potencialmente al lactante a dosis tan altas como 0.3mg/Kg por día. Una pequeña cantidad de Aciclovir ha sido identificada en la orina del lactante; no se observó toxicidad.

□ **Pediatría.**- Hay información limitada sobre el uso de aciclovir oral en niños menores de 2 años. Sin embargo, no se han observado toxicidad inusual o problemas pediátricos específicos en estudios realizados con niños utilizando dosis de hasta 3000 mg/m<sup>2</sup>/día y 80 mg/Kg/día.

□ **Geriatría.**- Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos sobre el sistema nervioso central. Además, las concentraciones plasmáticas de Aciclovir son más altas en pacientes geriátricos comparados con adultos jóvenes, debido en parte a los cambios relacionados con la edad, en el deterioro de la función renal. Un ajuste de la dosis puede requerirse en pacientes con deficiencia de la función renal subyacente.

**ADVERTENCIAS:**

Puede ocurrir insuficiencia renal aguda debido a la precipitación del aciclovir en los túbulos renales. La toxicidad neuropsiquiátrica ha sido asociada con concentraciones plasmáticas altas de aciclovir, las que pueden ocurrir en pacientes tratados con dosis altas o con deterioro de función renal que no reciben dosis disminuidas. Es más probable que esto ocurra en pacientes inmunocomprometidos y geriátricos. Debe administrarse con las comidas o con el estómago lleno, ya que la absorción no se afecta en forma significativa con los alimentos.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Requieren atención médica:

Incidencia menos frecuente:

□ Insuficiencia renal aguda (dolor abdominal, disminución de la frecuencia de micción, incremento de la sed, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, malestar o cansancio inusual).

Incidencia rara:

- Cambios encefalopáticos (coma, confusión, alucinaciones, temblores).
- Anomalías hematológicas como anemia.
- Leucocitosis, neutropenia o neutrofilia, trombocitopenia o trombocitosis, hematuria.
- Urticaria.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

Incidencia no determinada:

Delirio, coagulación intravascular diseminada, hemólisis, hipotensión, psicosis.

Nota.- Delirio, psicosis puede observarse especialmente en adultos mayores.

Anafilaxia, anemia, angioedema, ataxia, confusión, disminución de la conciencia, pruebas elevadas de la función hepática, encefalopatía, fiebre, alucinaciones, hiperbilirrubinemia, leucopenia, linfadenopatía, edema periférico, reacciones dermatológicas como edema periférico. Prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica o urticaria, temblores, anomalías de la visión.

*Requieren atención médica solo si continúan o son molestas:*

Incidencia más frecuente (especialmente con dosis altas):

- Problemas gastrointestinales (7%).
- Malestar general (11%).

Incidencia menos frecuente (con uso prolongado de dosis altas):

- Problemas gastrointestinales.
- Dolor de cabeza.
- Mareos.

Incidencia no determinada:

- Agitación, alopecia, vértigos, mialgia, parestesia, somnolencia.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- Probenecid.- Puede disminuir la secreción tubular renal de Aciclovir e incrementar el riesgo de toxicidad.
- Medicamentos nefrotóxicos.- Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad

#### SOBREDODIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):

En general, Aciclovir tiene un rango terapéutico y las dosis excesivas son bien toleradas. Existen datos limitados en la literatura médica en cuanto a la intoxicación con Aciclovir, y no existen reportes de efectos tóxicos serios siguientes a la sobredosis de Aciclovir.

Efectos clínicos de la Sobredosis:

Nefrotoxicidad (cristalización de Aciclovir dentro de los túbulos renales, elevación transitoria de la creatinina sérica); neurotoxicidad (coma, alucinaciones, letargo, convulsiones, temblores).

Nota.- La nefrotoxicidad y neurotoxicidad, usualmente desaparece después de discontinuar la terapia con Aciclovir. Sin embargo, no existe una relación bien definida entre las concentraciones de Aciclovir en la sangre y estos efectos adversos. Factores adicionales que elevan las concentraciones de Aciclovir pueden intervenir para estos efectos.

Genfar S.A.  
WT R17.021.044-1

DIRECCIÓN GENERAL  
Calle 20A No. 44-70 (Bogotá, D.C. - Colombia)  
PBX: (57)(1) 368 0077 - 368 0472 Fax: 368 3193 - 368 3850 - 268 4552  
A.A. 30406

COMPLEJO FARMACEUTICO MULTI LATINO  
Km. 43 vía Panamericana Cali - Popayán, Parque Industrial Caucaense, Villa Rica  
(Cauca - Colombia) PBX. (57)(2) 390 5400 A.A. 30405

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA - CAUCA	ABRIL 2011	INVIMA-2001M-012398-R1

**Tratamiento en caso de Sobredosis:**

No existen datos clínicos para la guía del manejo de la sobredosis de Aciclovir. El tratamiento es de soporte. Se debe mantener un adecuado flujo urinario para prevenir la precipitación del Aciclovir en los túbulos renales. La hemodiálisis no es generalmente recomendada, debido a que grandes sobredosis no resultan usualmente en mayor toxicidad.

**Cuidado de Soporte:**

Pacientes en quienes la sobredosis intencional es confirmada o se sospecha, deben ser transferidos a consulta psiquiátrica.

**RECOMENDACIONES:**

Consérvese a temperatura no mayor de 30°C; protéjase de la luz y la humedad. Manténgase fuera del alcance de los niños

**PRESENTACIONES COMERCIALES:** Caja x 25 y 200 Tabletas

**TITULAR Y FABRICANTE:** Genfar S.A. Colombia

**BIBLIOGRAFIA**

Drug Information for the Health Care professional, USP DI 2007, 27<sup>th</sup> Edition, Thomson. Páginas 29-35.